

2. 2. 2004

#2

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年12月26日

出願番号
Application Number: 特願2002-375834

[ST. 10/C]: [JP2002-375834]

出願人
Applicant(s): KDL株式会社

REC'D 19 FEB 2004

WIPO

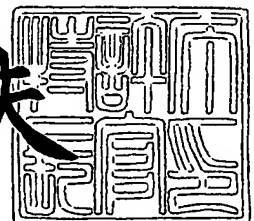
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月21日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 DA-03398

【提出日】 平成14年12月26日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/08

【発明者】

 【住所又は居所】 スイス国 バーゼル州 フェフィングェン CH-414
 8 チュッパカウエグ4

 【氏名】 セッツ, ピエル エル

【特許出願人】

 【住所又は居所】 東京都千代田区一番町22 一番町セントラルビル

 【氏名又は名称】 KDL株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100066692

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 浅村 皓

【選任した代理人】

 【識別番号】 100072040

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 浅村 肇

【選任した代理人】

 【識別番号】 100088926

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 長沼 暉夫

【選任した代理人】

 【識別番号】 100102897

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 池田 幸弘

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 002901

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

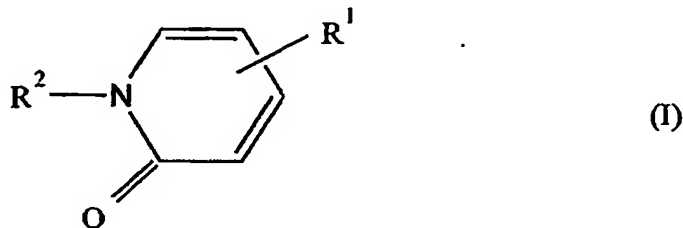
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピリドン誘導体の溶液状医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 有効成分である式 (I)

【化 1】



(式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアルキル基、 R^2 は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)で表されるピリドン誘導体またはその薬学的に許容される塩および該有効成分を高濃度で溶解することが出来る溶媒を含むピリドン誘導体の溶液状医薬組成物。

【請求項 2】 有効成分が、式 (I) において R^1 が 5 位のメチル基、 R^2 がフェニル基で表される 5-メチル-1-フェニル-2-(1H)-ピリドン (パーフェニドン) またはその薬学的に許容される塩である請求項 1 の溶液状医薬組成物。

【請求項 3】 溶媒がジエチレングリコールモノエチルエーテルである請求項 1 または 2 の溶液状医薬組成物。

【請求項 4】 純度が 99% 以上のジエチレングリコールモノエチルエーテルである請求項 3 の溶液状医薬組成物。

【請求項 5】 更に濃化剤を含む請求項 1 から 4 のいずれかの溶液状医薬組成物。

【請求項 6】 更に抗酸化剤を含む請求項 1 から 5 のいずれかの溶液状医薬組成物。

【請求項 7】 抗酸化剤が α -トコフェロールである請求項 6 の溶液状医薬組成物。

【請求項 8】 経口、経皮、経鼻または経膈投与、あるいは噴霧、貼布、吸入、注射または点滴注入投与に適した請求項 1 から 7 のいずれかの溶液状医薬組成物。

【請求項 9】 以下の組成を有する請求項 1 から 8 のいずれかの溶液状医薬組成物。

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
パーフェニドン	1 - 25
ジエチレングリコール	
モノエチルエーテル	70 - 80
エタノール (95%)	0 - 10
ポリビニルピロリドン	
またはヒドロキシプロピル	
セルロース	0 - 3
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.02 - 2
メチルもしくはプロピル	
パラベン	0 - 0.5
精製水	0 - 25

【請求項 10】 以下の組成を有する請求項 1 から 8 のいずれかの溶液状医薬組成物。

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
パーフェニドン	10 - 25
ジエチレングリコール	
モノエチルエーテル	75 - 80
精製水	0 - 10

【請求項 11】 以下の組成を有する請求項 1 から 8 のいずれかの溶液状医薬組成物。

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
-----------	------------

パーフェニドン	1 0 - 2 5
ジエチレングリコール	
モノエチルエーテル	7 5 - 8 0
α -トコフェロール	0 . 1 - 0 . 5
ヒドロキシプロピル	
セルロース	0 - 3
精製水	0 - 1 0

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ピリドン誘導体の溶液状医薬組成物に関する。更に詳細には、皮膚疾患、特に線維化病変組織、伝染性疣贅（contiguous wart）などの線維性の皮膚病、あるいは、接触性皮膚炎、ケロイド、熱傷術後の瘢痕などの治療に有効な 5-メチル-1-フェニル-2-(1H)-ピリドン（パーフェニドン）などのピリドン誘導体を有効成分とする溶液状医薬組成物であって、高濃度でピリドン誘導体を含有し且つ結晶化することなく長期間安定であり、経口、経皮、経鼻または経膈投与、あるいは噴霧、貼布、吸入、注射または点滴注入投与に適した溶液状医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

5-メチル-1-フェニル-2-(1H)-ピリドン（パーフェニドン）は、特許文献1および特許文献2に記載されているように、線維性疾患の予防および治療に広範囲に有効であり、特に、線維化病変組織、伝染性疣贅、接触性皮膚炎、ケロイド、肺線維症、前立腺の線維化肥大、腎硬化症などの修復および予防、あるいは熱傷術後、アルツハイマー病などの治療に有用である。そしてこれらの特許文献にはパーフェニドンは、経口、経皮、注射により投与されることが一般的に記載されている。

パーフェニドンの製剤に関しては、特許文献3に、カルボキシポリメチレンな

どのゲル形成剤、ポリプロピレンなどの可塑剤、メタ重亜硫酸ナトリウムなどの酸化防止剤および水酸化ナトリウムなどのpH調整剤からなる局所投与用のゲル状製剤が記載されている。このゲル状製剤は、各種の温度において長期間保存しても有効成分の結晶化が起こらず安定性に優れていると記載されている。しかしながら、このゲル状製剤の有効成分の最高濃度は7重量%であり、十分に高濃度で有効成分を含有できる製剤とは言えないものである。

高濃度の製剤とするために、溶解剤としてアルコール系溶媒を用いると粘膜刺激性が利用時著しい熱間疼痛があり臨床応用できない。粘膜刺激がなく、かつパーフェニドンの溶解性を上げる外用剤添加物質として、欧米ではジメチルスルホキシド (DMSO) あるが、安全性の点で問題が残る。

【0003】

【特許文献1】

米国特許第5, 310, 562号公報

【特許文献2】

ヨーロッパ特許公開第0383591号公報

【特許文献3】

国際公開公報第WO 00/16775号公報

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

従って、有効成分を高濃度で含有することができ且つ長期間保存しても結晶化が起こらず物理的にも化学的にも安定な溶液状製剤であって、経口、経皮、経鼻または経膈投与、あるいは噴霧、貼布、吸入、注射または点滴注入投与のいずれでも投与可能でかつ安全性の点で問題のないパーフェニドン製剤の開発が望まれている。

【0005】

【課題を解決するための手段】

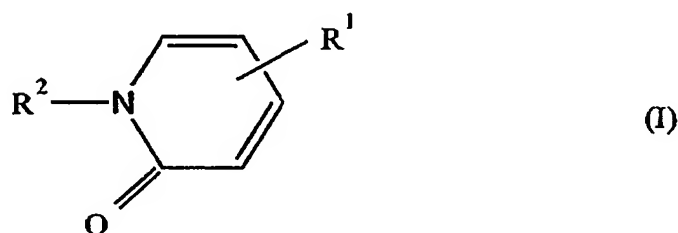
上記課題を解決するための手段を見出すことを目的として鋭意研究した結果、パーフェニドンを、Transcutol-Pと呼ばれしかも欧米の薬局方に収載されて安全性が確認されている医療用溶剤であるジエチレングリコールモノエチルエーテル

に溶解することによって、25重量%程度の高濃度の溶液状医薬組成物が得られ、しかもこの組成物は長期間保存しても結晶化が起らず、経口、経皮、経鼻または経腔投与、あるいは噴霧、貼布、吸入、注射または点滴注入投与のいずれでも投与可能であり、あらゆる点において優れた製剤となり得ることを見出した。本発明は、かかる知見に基づき完成されたものである。

即ち、本発明は、有効成分である式 (I)

【0006】

【化2】



(式中、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、R²は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。) で表されるピリドン誘導体またはその薬学的に許容される塩および該有効成分を高濃度で溶解することが出来る溶媒を含むピリドン誘導体の溶液状医薬組成物である。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明の溶液状医薬組成物の有効成分は、上記式 (I) のピリドン誘導体またはその薬学的に許容される塩である。上記式 (I) において、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、R²は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。R¹の置換基を有していてもよいアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどの炭素数1から6の低級アルキル基、これらの低級アルキル基に、フッ素、塩素などのハロゲン原子、カルボキシ基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル基、アミノ基などの置換基が置換した置換基を有するアルキル基などが挙げられる。R¹の置換基を有していてもよいアルキル基は

、3位、4位および5位のいずれの位置に置換したものでもよい。R²の置換基を有していてもよいフェニル基としては、例えば、フェニル基、フェニル基にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどの炭素数1から6の低級アルキル基、フッ素、塩素などのハロゲン原子、カルボキシ基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル基、アミノ基などの置換基が置換した置換基を有するフェニル基などが挙げられる。

有効成分であるピリドン誘導体としては、上記式(I)において、R¹が5位に置換したメチル基、R²がフェニル基である5-メチル-1-フェニル-2-(1H)-ピリドン(パーフェニドン)が好ましい。

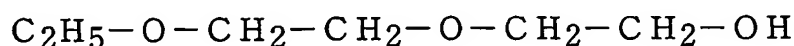
また、有効成分であるピリドン誘導体はその薬学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、例えば、酸付加塩、アルカリとの塩などが挙げられる。酸付加塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの酸との酸付加塩が挙げられ、アルカリとの塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などの塩が挙げられる。

【0008】

本発明の溶液状医薬組成物において用いる、有効成分を高濃度で溶解することのできる溶媒としては、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(別名エトキシジグリコールまたはジエチレングリコールエチルエーテルとも言う)が好ましい。ジエチレングリコールモノエチルエーテルは以下の化学式

【0009】

【化3】



【0010】

で表される化合物であり、例えば、European Pharmacopeia 3rd edition および 4th edition によれば無色透明で水との混和性が良い液体であり、Transcutol P として市販され溶媒として通常使用されているものである。また医薬品の吸収促進剤としても使用できることも知られている(Ritschel, W. et al., Skin Pharmacol., (1191) 4, 235-245)。本発明では、ジエチレングリコールモノエチ

ルエーテルは純度が99%以上、更には99.7%以上、特に99.9%以上が好ましい。

本発明により、パーフェニドンの溶媒として特にジエチレングリコールモノエチルエーテルを用いることにより、パーフェニドンを25重量%程度の極めて高濃度で溶解することができ、極めて高濃度でパーフェニドンを含む溶液状医薬組成物が得られることが明らかになった。この高濃度は、例えば2mlの溶液中に300mgの用量の薬物を含むことに相当し、これは現在経口投与に用いられている通常の錠剤の薬物用量にほぼ等しい量である。

【0011】

本発明の溶液状医薬組成物には、有効成分であるパーフェニドンなどのピリドン誘導体とジエチレングリコールモノエチルエーテルで代表される溶媒以外に、投与方法、投与経路、具体的剤型などに応じて、通常製剤に用いられ濃化剤、抗酸化剤、分散剤、粘度調整剤、希釈剤、抗菌剤などを含有してもよい。濃化剤としては、例えばポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどが挙げられる。抗酸化剤としては、例えばメタ重亜硫酸ナトリウム、 α -トコフェロール、アスコルビン酸ナトリウムなどが挙げられる。分散剤としては、例えばポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロースなどが挙げられる。粘度調整剤としては、例えばベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウムなどが挙げられる。希釈剤としては、例えばメタール、エタノールなどが挙げられる。抗菌剤としては、例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、メチルパラベン、エチルパラベンなどが挙げられる。

【0012】

本発明の溶液状医薬組成物は、経口、経皮、経鼻または経膣投与、あるいは噴霧、貼布、吸入、注射または点滴注入投与などの広範囲の投与に適用することができる。例えば、パーフェニドンなどのピリドン誘導体をジエチレングリコールモノエチルエーテルの溶媒に溶解させた高濃度溶液を、分取し、水やフルーツジュースなどで希釈して経口投与製剤とすることもできる。本発明の溶液状医薬組

成物は、元来水に難溶性のパーフェニドンを高濃度で溶解しており、水和性を有しているため、更に4から5倍程度の水で希釈することができ、経口投与製剤に容易に製剤化できる。また本発明の溶液状医薬組成物は、非常に低粘度であるため、ポンプスプレーに充填してスプレー剤とし、あるいはロールオン容器に充填して、経皮、経鼻、経膈投与に用いることができ、また例えばネブライザーなどの噴霧器に充填して噴霧投与製剤とすることもできる。また等張性の生理食塩水に加えて、注射剤あるいは点滴注入剤とすることもできる。

【0013】

本発明の溶液状医薬組成物の好ましい具体例を以下に示す。

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
パーフェニドン	1 - 25
ジエチレングリコール	
モノエチルエーテル	70 - 80
エタノール (95%)	0 - 10
ポリビニルピロリドン	
またはヒドロキシプロピル	
セルロース	0 - 3
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.02 - 2
メチルもしくはプロピル	
パラベン	0 - 0.5
精製水	0 - 25

【0014】

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
パーフェニドン	10 - 25
ジエチレングリコール	
モノエチルエーテル	75 - 80
精製水	0 - 10

【0015】

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
パーフェニドン	10-25
ジエチレングリコール	
モノエチルエーテル	75-80
α -トコフェロール	0.1-0.5
ヒドロキシプロピル	
セルロース	0-3
精製水	0-10

【0016】

【実施例】

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

実施例 1 から 6

表 1 に示した組成の溶液状医薬組成物を調製した。

即ち、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを適当な容器に取り、60℃まで暖めた。かき混ぜながらパーフェニドンを加え、透明になるまでかき混ぜ続けると、黄色味を帯びた溶液となった。60℃の水に表 1 に示した残り全ての成分を溶かし、その溶液を上記のパーフェニドン溶液に注ぎ、均等に混ざるまでかき混ぜ続けた。この溶液が光に当たらぬようにした。実施例 1 および 2 の溶液は水と同様の粘性を持つものであった。実施例 5 の溶液はやや高い粘性を持つがゲル状ではなく流し込むことが出来るのに対し、実施例 3 および 4 溶液は水同様の粘性を持つものであった。

【0017】

【表 1】

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
パーフェニドン	25.0g	10.0g	25.0g	10.00g	5.00g	5.00g
ジエチレングリ コールモノエチ ルエーテル	75.0g	80.0g	70.0g	80.00g	80.00g	80.00g
エタノール					5.00g	5.00g
ポリビニルピロ リドン					2.96g	
ヒドロキシプロ ピルセルロース						2.96g
メタ重亜硫酸ナ トリウム				0.02g	0.02g	0.02g
メチルパラベン 又はプロピルパ ラベン				0.02g	0.02g	0.02g
精製水		10.0g	5.0g	9.96g	7.00g	7.00g
全量	100.0g	100.0g	100.00g	100.00g	100.00g	100.00g

【0018】

表 1 に示されるように、パーフェニドンをジエチレングリコールモノエチルエーテルに溶解することにより、パーフェニドンを高濃度で含有する溶液状医薬組成物が得られた。

【0019】

実施例 7 から 11

表 2 に示した組成の溶液状医薬組成物を調製した。

即ち、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを適当な容器に取り、60℃まで暖め、かき混ぜながらパーフェニドンを加え、透明になるまでかき混ぜ続けると黄色味を帯びた溶液となった。更に α -トコフェロールを加え、かき混ぜながら水を加え、均一に混合した。次いで、必要によりヒドロキシプロピルセルロースを加え、均一の分散液が形成されるまで攪拌した。更に、濃化剤粒子のヒドロキシプロピルセルロースが膨張するまで一晩放置し、最後に均質化し、分散液を一晩放置し目的とする濃度の溶液を得た。再度均質化し、光に当たらぬようにした。実施例 7 および 8 の溶液は水と同様の粘性を持つものであった。

【0020】

【表 2】

成分	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11
パーフェニドン	25.0g	10.0g	25.0g	25.0g	10.0g
ジエチレングリ コールモノエチ ルエーテル	74.0g	78.0g	73.8g	74.8g	80.0g
α-トコフェロ ール	1.0g	2.0g	0.2g	0.2g	0.2g
ヒドロキシプロ ピルセルロース			1.0g		
精製水		10.0g			9.8g
全量	100.0g	100.0g	100.0g	100.0g	100.0g

【0021】

表 2 に示されるように、パーフェニドンをジエチレングリコールモノエチルエーテルに溶解することにより、パーフェニドンを高濃度で含有する溶液状医薬組成物が得られた。

【0022】

【発明の効果】

以上に説明した通り、パーフェニドンをジエチレングリコールモノエチルエーテルに溶解することにより、パーフェニドンを極めて高濃度、25重量%程度の高濃度で含有する溶液状医薬組成物が得られる。この溶液状医薬組成物は低温で長期間保存してもパーフェニドンが結晶化せず、物理的にも化学的にも極めて安定である。更には、経口、経皮、経鼻または経腔投与用、あるいは噴霧、貼布、吸入、注射、点滴注入などの各種の投与用製剤とすることができる。また、注射剤また注入剤に調製する際には滅菌可能であり、水で希釈するときの混和性が良く、また損傷部位に適用しても刺激性は少なく、また、水を含まない製剤の場合でも極めて安定であり、種々の利点を有する。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 パーフェニドンを高濃度で含有する溶液状医薬組成物を提供することを課題とする。

【解決手段】 パーフェニドンをジエチレングリコールモノエチルエーテルに溶解することにより、パーフェニドンを極めて高濃度、25重量%程度の高濃度で含有する溶液状医薬組成物が得られる。この溶液状医薬組成物は長期間保存してもパーフェニドンが結晶化せず、物理的にも化学的にも極めて安定である。更には、皮膚粘膜傷害部位に対する刺激性が少ない医薬組成物であり、経口、経皮、経鼻または経膈投与用あるいは噴霧、貼布、吸入、注射、点滴注入などの各種の投与用製剤とすることができる。

【選択図】 なし

特願 2002-375834

出願人履歴情報

識別番号

[503007106]

1. 変更年月日

2002年12月26日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都千代田区一番町22 一番町セントラルビル

氏名

KDL株式会社